

## 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 若 菜 紀 之

主論文 1 編

Maternal high-fat diet exaggerates atherosclerosis in adult offspring by augmenting periaortic adipose tissue-specific proinflammatory response.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 35:558-569, 2015.

## 審 査 結 果 の 要 旨

昨今の疫学研究より母体の高脂肪食摂取が出生児の成人期における肥満症，糖尿病，心血管病の発症率を増加させることが明らかとなり，エピジェネティックな遺伝子発現修飾機構が生活習慣病の新たな治療標的として注目されている．申請者らは本研究において高脂肪食を与えた母体由来マウス仔の脂肪組織，とりわけ動脈硬化形成と密接に関連する血管周囲脂肪組織における胎児プログラミングを介した炎症性形質変化が，成体期の動脈硬化形成を直接進展させるメカニズムについて解析した．

申請者らはまず apoE 欠損マウスに交配開始時より出産 5 週後の離乳時まで高脂肪食 (high fat diet: HFD) または普通食 (normal diet: ND) を与え，それぞれの母体から産まれたマウス仔を高脂肪食摂取母体由来マウス仔 (Offspring-HFD) 群と普通食摂取母体由来マウス仔 (Offspring-ND 群) とした．両群のマウス仔に高コレステロール食負荷を行い，20 週齢時における動脈硬化形成の評価ならびに精巣周囲白色脂肪組織 (Epididymal white adipose tissue : WAT) と胸部大動脈周囲脂肪組織 (Thoracic periaortic adipose tissue: tPAT) の表現型変化を解析した．Offspring-HFD 群では Offspring-ND 群に比べて有意な動脈硬化の進展を認めた．また tPAT における TNF- $\alpha$ ，MCP-1 などの炎症性サイトカインの遺伝子発現レベルや集積するマクロファージ数の有意な増加を認めた．一方，WAT では逆に有意な減少を認めた．次に申請者らは 8 週齢マウス仔における tPAT の形質変化を両群間で比較検討した．マクロファージの集積や炎症性サイトカインの発現レベルは両群間で同等であったが，単球・マクロファージの分化・増殖に重要な役割を果たす Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) の遺伝子および蛋白発現レベルが Offspring-HFD マウスの tPAT において亢進していることが確認された．両群間の動脈硬化形成が同等である時点において，tPAT における M-CSF 発現レベルの亢進が炎症性形質変化に先行して認められた．このことから申請者らは母体高脂肪食負荷による出生マウス仔の M-CSF の遺伝子発現修飾が tPAT における特異的炎症性形質変化を惹起したと考察している．

次に申請者らは tPAT 移植実験での検討を行った．8 週齢の両群マウス仔から採取した tPAT をレシピエントマウスの腹部大動脈周囲へ移植し動脈硬化形成を解析した．全大動脈での動脈硬化形成は両群間で同等であったが，tPAT 移植部位である腹部大動脈において Offspring-HFD マウスの tPAT を移植したレシピエントマウスでは有意な動脈硬化形成の進展を認めた．このことから申請者らは母体高脂肪食負荷によるマウス仔 tPAT における M-CSF の特異的発現亢進が，マクロファージ集積増大を伴う炎症性形質変化を惹起し，パルクライン作用を介して動脈硬化形成に寄与すると考察している．

以上が本論文の要旨であるが，母体高脂肪食負荷による仔の動脈硬化進展機序の一端を解明し心血管病治療における治療標的としての可能性を明らかにした点で医学上価値のある研究と認める．

平成 28 年 4 月 21 日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 夜 久 均 ㊞

審査委員 教授 矢 部 千 尋 ㊞